

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-151973

(43)Date of publication of application : 05.06.2001

(51)Int.Cl. C08L 39/00
A61F 7/02
A61K 9/70
A61K 31/196
A61K 47/34
A61P 29/00
C08F226/02
C08J 3/075
C08K 3/20
C08K 3/22
C08K 3/26
C08K 5/02
// A61K 7/00
A61L 15/00

(21)Application number : 11-335907

(71)Applicant : SHOWA DENKO KK

(22)Date of filing : 26.11.1999

(72)Inventor : ISHII TETSUYA
WADA TETSUO

(54) ALKALINE HYDROUS GEL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a gel with a great safety which has a high gel strength in spite of having a pH of an alkalinity, causes no syneresis liquid and can be easily prepared and which is usable as medical goods such as external medical preparations (for example, a base for sticking agents), cosmetic goods such as pack agents, sticky agents for living bodies, electrodes for living bodies, wound-protecting agents and sanitary pads and also as daily goods such as aromatics and sticky adhesives.

SOLUTION: The alkaline hydrous gel comprises a crosslinked material from 0.5-60 pts. by mass of an N-vinylacetamide copolymer (component A) formed from the main components of an N-vinylacetamide and a polymerizable monomer having a COOM group (wherein, M is a hydrogen atom, an alkali metal or an ammonium group) and 0.01-20 pts. by mass of a crosslinker (component B) to react and crosslink with the COOM group in A component and also 94.49-20 pts. by mass of water (component C), (the sum total of components A, B and C is 100 pts. by mass) and has a pH of 7.0-10.5.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-151973

(P2001-151973A)

(43)公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 8 L 39/00		C 0 8 L 39/00	4 C 0 7 6
A 6 1 F 7/02		A 6 1 F 7/02	A 4 C 0 8 1
A 6 1 K 9/70	4 0 5	A 6 1 K 9/70	4 0 5 4 C 0 8 3
31/196		31/196	4 C 0 9 9
47/34		47/34	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 15 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平11-335907

(22)出願日 平成11年11月26日(1999.11.26)

(71)出願人 000002004

昭和電工株式会社

東京都港区芝大門1丁目13番9号

(72)発明者 石井 徹弥

神奈川県川崎市川崎区扇町5番1号 昭和
電工株式会社総合研究所川崎研究室内

(72)発明者 和田 哲夫

神奈川県川崎市川崎区扇町5番1号 昭和
電工株式会社総合研究所川崎研究室内

(74)代理人 100094237

弁理士 矢口 平

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アルカリ性含水ゲル体

(57)【要約】

【課題】 pHがアルカリ性でありながらゲル強度が高く、離床液が生ずることなく、作製が容易な、外用医薬製剤(例えば貼付剤用基剤)、パック剤などの化粧品、生体用粘着剤、生体用電極、創傷保護剤、治療用パットなどの医療用具や芳香剤、粘着剤などの日用品として用いることのできる安全性の高いゲル体の提供。

【解決手段】 N-ビニルアセトアミドとCOOM基(式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。)を有する重合性単量体とを主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体(A成分)0.5~60質量部とA成分のCOOM基と反応し架橋させる架橋剤(B成分)0.01~20質量部との架橋物及び水(C成分)を94.49~20質量部(A成分~C成分の総和は100質量部とする。)含有し、pHが7.0~10.5であることを特徴とするアルカリ性含水ゲル体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体とを主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）0.5～60質量部とA成分のCOOM基と反応し架橋させる架橋剤（B成分）0.01～20質量部との架橋物及び水（C成分）を94.49～20質量部（A成分～C成分の総和は100質量部とする。）含有し、pHが7.0～10.5であることを特徴とするアルカリ性含水ゲル体。

【請求項2】 COOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体が、1種または2種以上の（メタ）アクリル酸またはそのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩である請求項1に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項3】 N-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）において、全単量体の80～100質量%がN-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体の共重合体である請求項1または2に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項4】 N-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）において、N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体との質量比が両者の和を100としたときに99.9～60:0.1～40である請求項1ないし3のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項5】 架橋剤（B成分）がアルミニウム化合物であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項6】 架橋剤（B成分）が乾燥水酸化アルミニウムゲルおよび／または水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項7】 さらにpH調製剤として、pH緩衝作用のある化合物を含むことを特徴とする請求項1ないし6のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項8】 pH調製剤として、COOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体の単独重合体もしくは共重合体を含むことを特徴とする請求項7に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【請求項9】 請求項1ないし8のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体を用いることを特徴とする貼付剤基剤。

【請求項10】 薬剤としてジクロフェナクナトリウムまたはその塩を含有することを特徴とする請求項9に記載の外用薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、pHがアルカリ性でありながらゲル強度が高く、離床液が生ずることのない、作製が容易な、外用医薬製剤（例えば貼付剤用基剤）、バック剤などの化粧品、生体用粘着剤、生体用電極、創傷保護剤、治療用パットなどの医療用具や芳香剤、粘着剤などの日用品として用いることのできる安全性の高いゲル体を提供することにある。

【0002】

【従来の技術】 貼付剤や保冷剤に用いる含水ゲルからなる基剤は、一般にトラガントガム、アラビアゴム、カラギーナン、デュランガム、アルギン酸ナトリウム、マンナン、ゼラチンなどの天然の水溶性高分子、ポリアクリル酸またはポリメタクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド等の合成高分子を用い、これに多価アルコールなどの保湿剤や水等を配合して構成されている。

【0003】 前記基剤を構成する高分子中を用いアルカリ性の含水ゲルを作製しようとすると、天然水溶性高分子は高pHで分解を受けやすく、また天然物から得るのであるため、品質が安定せず、高度の精製を行わないと混入物による汚染や不純物による劣化等の現象が生じる。一方、合成高分子は、品質の安定性は比較的良好であるが凝集性に欠けると共に、使用によってゲルの骨格構造がくずれ、得られた含水ゲルは夏場においてはダレを生じやすく、また体温などの熱により基剤が付着面に残る、いわゆる糊残りの現象が生じる。

【0004】 かかる合成高分子の有する問題を回避するため、例えば、特開平7-223938号公報においてはゼラチンとポリアクリル酸ナトリウムおよび／またはアクリル酸-アクリル酸ナトリウム（1:1）共重合体、尿素および乾燥水酸化アルミニウムゲルとを含んだpHが7.0～8.8の含水ゲルを調整する方法が示されている。しかしながらこれはアニオン性のポリアクリル酸系の高分子を主成分としているため、pHの影響を受けやすく安定したゲルを得るのは困難で、また天然の高分子であるゼラチンを含むため皮膚への感作性の面にも問題があった。

【0005】 一方、近年医療用としての口腔粘膜用製剤、経皮吸収用製剤等において薬物を吸収させるために、基剤中に薬物を溶解して安定に保持させる必要がある。これらの薬物にはアルカリ性の基剤でなければ溶解しないものがあり、これらを溶解状態で安定に保持できるアルカリ性含水ゲル体が望まれていた。

【0006】 非ステロイド系解熱消炎鎮痛剤としてアントラニル酸系薬物（いずれも分子中にカルボキシル基を有する）があるが、その一つであるジクロフェナクナトリウム（商品名ボルタレン）は経口投与した場合、胃腸障害などの副作用の問題がありその使用に制限がある。

近年、ジクロフェナクナトリウムを経口投与した場合の問題点を解決するために、これを有効成分とした外用剤が検討されている（例えば特開平9-208462号公報、特開平5-32544号公報）。しかしながら該薬物はアルカリ側で安定なために基剤をアルカリ性にする必要があるが、適当な基剤がないために未だ十分な経皮吸収性を示すものは得られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、かかる状況に鑑みてなされたものであり、ゲル強度が高く、被着体への粘着性が良好で、しかも離床液が生じること無く、単純な組成で調整が容易であり、ゲル化の生成が早く、pHが7.0～10.5である、工業生産が可能な含水ゲル体の提供に関する。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、実質的にN-ビニルアセトアミド共重合体と水、架橋剤を主成分とし、pHが7.0～10.5であるゲル体がすぐれたゲル特性を有する事を見だし、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち本発明は次の事項に関する。

【1】N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体とを主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）0.5～60質量部とA成分のCOOM基と反応し架橋させる架橋剤（B成分）0.01～20質量部との架橋物及び水（C成分）を94.49～20質量部（A成分～C成分の総和は100質量部とする。）含有し、pHが7.0～10.5であることを特徴とするアルカリ性含水ゲル体。

【2】COOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体が、1種または2種以上の（メタ）アクリル酸またはそのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩である上記【1】に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【3】N-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）において、全単量体の80～100質量%がN-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体の共重合体である上記【1】または【2】に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【0010】【4】N-ビニルアセトアミド共重合体（A成分）において、N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体との質量比が両者の和を100としたときに99.9～60:0.1～40である上記【1】ないし【3】のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【5】架橋剤（B成分）がアルミニウム化合物であることを特徴とする上記【1】ないし【4】のいずれかに記

載のアルカリ性含水ゲル体。

【6】架橋剤（B成分）が乾燥水酸化アルミニウムゲルおよび／または水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物であることを特徴とする上記【1】ないし

【4】のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【0011】【7】さらにpH調整剤として、pH緩衝作用のある化合物を含むことを特徴とする上記【1】ないし【6】のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体。

【8】pH調整剤として、COOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体の単独重合体もしくは共重合体を含むことを特徴とする上記【7】に記載のアルカリ性含水ゲル体。

【9】上記【1】ないし【8】のいずれかに記載のアルカリ性含水ゲル体を用いることを特徴とする貼付剤基剤。

【10】薬剤としてジクロフェナクナトリウムまたはその塩を含有することを特徴とする上記【9】に記載の外用薬剤組成物。

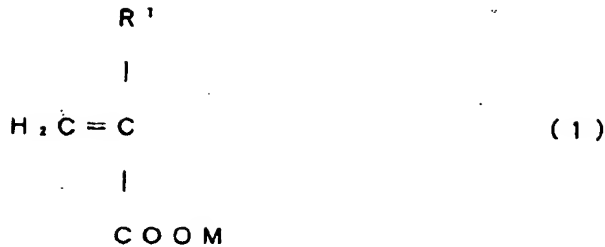
【0012】

【発明の実施の形態】本発明において、アルカリ性含水ゲルは、ゲル体のpHが7.0～10.5の範囲で、具体的にはN-ビニルアセトアミド共重合体を主体とする成分（A）、架橋剤（B）および水（C）を必須成分として構成されるものである。本発明で用いられる、N-ビニルアセトアミド共重合体（成分A）は、成分A～Cの全量に対して0.5～60質量%（以下、単に「%」という。）の範囲で使用する事が好ましく、さらに好ましくは5～30%の範囲がよい。N-ビニルアセトアミド共重合体（成分A）が0.5%未満の場合には、ゲル体から離床液が生成し、不均一なゲル体となり、60%を超えると成型時のゾルの粘度が上昇して成型や他の成分の混合が困難となるため好ましくない。

【0013】本発明において用いられる、N-ビニルアセトアミドと共重合されている一般式（1）で表わされる単量体としては、例えば（メタ）アクリル酸及び／またはアルカリ金属塩、アンモニウム塩等のカルボキシル基を含むエチレン性不飽和単量体等が挙げられる。これらは架橋点をあたえる目的で添加される。なお、一般式（1）で表わされる単量体としては、具体的にはアクリル酸、メタクリル酸等のナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、アンモニウム塩等をあげることができ、これらを1種または2種以上用いる。

【0014】

【化1】



【0015】(式中、R'は水素原子またはメチル基、Mは水素原子、NH₄⁺またはアルカリ金属を表す。)本発明において、重合体中、N-ビニルアセトアミドおよび一般式(1)で表わされるエチレン性不飽和単量体の合計は単量体全量の80~100質量%が好ましい。合計量が80%未満だと、アルカリ性のpH調整が困難となるため好ましくない。またN-ビニルアセトアミドと一般式(1)で表わされるエチレン性不飽和単量体の質量比は、99.9:0.1~60:40の範囲であることが好ましい。N-ビニルアセトアミドの比率が上記範囲を越えると十分なゲル強度が得られなくなるため好ましくない。

【0016】本発明のアルカリ性含水ゲル体のpHに対する安定性を損なわない範囲内において、N-ビニルアセトアミドおよび一般式(1)で表わされるエチレン性不飽和単量体以外の他の単量体を単量体全量の0~20質量%用いることができる。なお共重合される単量体としては、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、クロトン酸、メチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、メチルビニルエーテル、メチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシプロピルエステル、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルのごときビニル系単量体等があげられるがこの限りではない。

【0017】該共重合体を製造するためには、各種単量体を開始剤を用い公知の技術で共重合させることができる。例えば、水溶液重合、乳化重合、沈澱析出重合、逆層懸濁重合等によって実施される。重合が終了すると、粘性液体、寒天状または粉末の生成物が得られる。さらに粘性液体、寒天状物は脱水乾燥することにより粉末化することが可能である。

【0018】成分Bの架橋剤はゲルの保型性維持のために、成分A~Cの全量に対して0.01~20%の範囲で、さらに好ましくは0.1~10%の範囲で添加される。添加量が0.01%未満の場合には架橋が不十分となってゲルの強度が不足し、得られるアルカリ性含水ゲル体の保型性が著しく悪くなるため好ましくない。また、架橋剤の量が20%を超えるとゲル体が硬くなり、柔軟性および成型加工が困難となるため好ましくない。なお架橋剤の量を変化させることでゲル体の弾力や柔軟性を自由にコントロールすることができ、とくに貼付剤基剤として用いたときに皮膚への接着性を向上させるこ

とができるため、適宜調整する。

【0019】本発明において用いる架橋剤としては、アルミニウム、カルシウム、錫、鉄、マグネシウム、マンガ、亜鉛、バリウム等の無機酸塩(例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、カリ明バン、アンモニウム明バン、鉄明バン、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、硫酸第2鉄、硫酸マグネシウム、EDTA-カルシウム、EDTA-アルミニウム、EDTA-マグネシウム、塩化第1錫、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(例えば協和化学工業株式会社製の「クムライト」等)、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、クエン酸マグネシウム、硫酸バリウム、アルミニウムアラントイネート、合成ヒドロタルサイト(例えば協和化学工業株式会社製の「アルカマック」「アルカマイザー」「キョーワード」等)、有機酸塩(例えば酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシナール)、水酸化物(例えば、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム(例えば協和化学工業株式会社製の「キスマ」等)、水酸化第2鉄、水酸化第1錫、水酸化アルミニウム(例えば協和化学工業株式会社製の「乾燥水酸化アルミニウムゲルS-100」等)、水酸化アルミナ・マグネシウム(例えば協和化学工業株式会社製の「サナルミン」等)、酸化物(例えば、酸化マグネシウム(例えば協和化学工業株式会社製の「キョーワマゲ」「マグサラット」等)等の多価金属化合物、ホルムアルデヒド、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル等のエポキシ化合物等を挙げることができる。これらの架橋剤を1種または2種以上用いることができる。

【0020】とくにアルミニウム化合物を架橋剤として用いた場合に、均一で保型性の優れたゲル体が作製可能である。アルミニウム化合物としては水酸化アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウムの様な水酸化物、あるいは塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアリウムアミノアセテート、カオリン、ステアリン酸アルミニウムのような無機または有機酸の塩もしくはそれらの塩基性塩、アルミニウム明ばんのような複塩、それにアルミン酸ナトリウムのようなアルミン酸塩、無機性アルミニウム錯塩および有機性アルミニウムキレート化合物、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムを包含する。これらのアルミニウム化合物は、水溶性のものであっても、難溶性のものであってもかまわない。これらの中で特に、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナ

リウム共沈物（例えば協和化学工業株式会社製の「クムライト」等）および、乾燥水酸化アルミニウムゲル（例えば協和化学工業株式会社製の「乾燥水酸化アルミニウムゲルS-100」等）が高pHにおけるアルミの溶解速度の点から望ましい。これらを用いると、クエン酸などのオキシ酸を加えなくとも室温で架橋が進行する。

【0021】さらに架橋反応の速度調整剤として酒石酸、クエン酸、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、サリチル酸、フマル酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能をもつ有機酸、有機酸塩、有機塩基などの他に塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸等が利用でき、特に架橋剤がエポキシ化合物である場合は、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、テトラメチルアンモニウムクロライド等の4級アンモニウム塩、ベンジルジメチルアミン、トリブチルアミン、トリス（ジメチルアミノ）メチルフェノール等の三級アミン、2-メチル-4-エチルイミダゾール、2-メチルイミダゾール等のイミダゾール化合物の他、SnC12、Zn(BF4)2等の各種硬化触媒を使用できる。

【0022】本発明における成分Cの水は、架橋反応を進めゲルの柔軟性をだすために添加され、その添加量は94.49～20%である。水の添加量が20%未満であると架橋反応が著しく遅くなりゲルの成型に時間がかかり、また94.49%より多いとゲル体の保型性が低下してしまうため好ましくない。

【0023】本発明において、pH調整剤はゲルのpH調整の他、架橋速度のコントロールを目的として添加され、成分A～Cの全量に対して0.01～20%の範囲で添加する。さらに好ましくは0.1～10%の範囲がよい。pH調整剤の添加量が0.01%未満の場合にはpHのコントロールが困難となり、20%を超えると架橋が不十分となってゲルの強度が不足し、得られるアルカリ性含水ゲル体の保型性がなくなってしまうため好ましくない。

【0024】pH調整剤としては、pH緩衝作用のある化合物を用いるのがよく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、アンモニア、アンモニア水、トリエタノールアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、ポリエタノールアミン等のアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、または第1級、第2級もしくは第3級のアルカノールアミンなどのアルカリ、さらにクエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、塩酸、硝酸、リンゴ酸、リン酸等の酸が挙げられ

る。さらに酸性またはアルカリ性を示す高分子も用いられ、前記COOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属またはアンモニウム基を示す。）を有する重合性単量体の単独重合体もしくは共重合体も含まれる。

【0025】酸性またはアルカリ性を示す高分子としては、例えばアルギン酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、デンプン-アクリル酸グラフト重合体、ポリアクリル酸塩（例えばポリアクリル酸ソーダ）、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸-アクリル酸ナトリウム共重合体、ポリアクリル酸、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、酢酸ビニル-（メタ）アクリル酸共重合体、酢酸ビニル-クロトン酸共重合体、ポリビニルスルホン酸、ポリイタコン酸、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド-アクリル酸共重合体などがあげられるがこれらに限ったことではない。

【0026】これらのなかでも特にアクリル酸-アクリル酸ナトリウム共重合体が好適に使用される。該共重合体において、アクリル酸とアクリル酸ナトリウムとのモル比は80:20～20:80の範囲が好ましく、さらに好ましくは65:35～35:65の範囲がよい。この範囲をはずれるとゲル化の速度が著しく遅くなるため好ましくない。

【0027】本発明において、ゲル体のpHは、7.0～10.5の範囲であり、7.0～10.0が好ましく、7.0から9.5がより好ましい。pHが7.0～10.5の範囲をはずれると、成分Aと成分Bとの架橋速度が遅すぎて、工業的に満足のいくゲル体が得られないので好ましくない。また成分Aに含まれるN-ビニルアセトアミドはノニオン性であるので、pHの影響を受けない。これにより上記pH範囲でも十分なゲル特性を示し、これが本発明の最大の特徴である。

【0028】このように、本発明のゲル体はpHが7.0～10.5とアルカリ性であるので、アルカリ性でないと溶解しない各種化合物を、高濃度にゲル内に保持することができる他、以下の様な特性を有する。

1. アルコール保持能

内部にアルコールを含有させた状態で圧縮してもアルコールを吐き出す事はなく、その表面に手を触れてもわずかに湿り気を感じるのみで、手を濡らす事はない。

2. 自己保型性

本発明のゲルはアルカリ性であるにもかかわらず、流動性がなく、強い弾力をもっていて、押しても容易に崩壊しない。

3. 熱安定性

本発明のゲル体をアルミニウム箔の袋中に密封して、50℃の恒温中で14日間保管したあとでもよく原形を保持しており、ゲル中から離床液が生ずる事がない。

【0029】4. 吸水性

本発明のゲル体は、内部に大量の水を含んでいる状態においても、新たに水および／またはアルコールと接触さ

せると膨潤する。

5. 安全性

皮膚や粘膜に対する刺激性が少なく適度な粘着性を有するので、人体に直接触れる用途に適用できる。

6. 薬物保持性

本発明のゲルは医薬品、香料などの薬物の保持能に優れる。

7. 安定性

本発明のアルカリ性含水ゲル体に用いている共重合体は熱や光に対して安定で、ノニオン性の単量体を主成分としているため、pHの変化や電解質に対しても安定である。

【0030】本発明のゲルは上記1～7のような優れた性質を有しているので下記のような種々の用途に応用する事ができる。

(I) 医薬品：例えば経皮吸収用製剤、経粘膜吸収用製剤などの貼付剤等。

(II) 医療用具：例えば発熱時の患部の冷却剤、創傷治療剤、治療用パット、手術用吸液剤、やけど治療剤等。

(III) 化粧品、医薬部外品：例えばパック剤、サンタン用品、ニキビ用品等。

(IV) 日用品：例えば、粘着剤、保湿剤、芳香剤、鮮度保持剤等。

【0031】また本発明のゲルには、水以外に溶剤なども添加でき、溶剤としては、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；セロソルブ、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのごとき水と混和しうる有機溶剤；トルエン、酢酸エチル、クロタミトン、トリクロルエチレン等の水と混和しない有機溶剤等が挙げられる。アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコール、ヘキシルアルコール、2-エチルヘキサノール、シクロヘキサノール、オクチルアルコール、ブタノール、ペンタノール等の1価アルコール；さらに多価アルコールとして、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール等の2価アルコール；グリセリン、トリオキシイソブタン等の3価アルコール；エリトリット、ペンタエリトリット等の4価アルコール；キシリット、アドニット等の5価アルコール；アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール等の6価アルコールがあげられるがこの限りではない。

【0032】本発明において、ゲル体は直接架橋剤混合後のゾル状態で適当な型に流し込み、そこで架橋させて成形するか、架橋後のゲルを直接適当な成型機、打錠機等を用いて各種成型物に調製される。

【0033】さらに、前記ゲル体をシート化するには、

紙、木材、金属、ガラス繊維、布（ネル、織布、不織布等）、合成樹脂（ポリウレタン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（例えば、ポリエチレンテレフタレート。）、ポリオレフィン（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレンなど。）、ポリアミド（例えば、ナイロン6、ナイロン66など。）、ポリ塩化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン等。）、アルミニウムなどの金属箔、ゴムまたはセルロース誘導体およびこれらとプラスチックフィルムとの積層フィルムなどの成形品、シート（箔）、またはテープのごとき支持体の1面あるいは両面にゲル体を適量塗布すればよい。

【0034】得られたシート状のゲル体の保存を容易にするには、ゲル体を塗布した面に、シリコンまたはその他の適当な方法で処理した剥離シートを貼着しておくか、あるいは粘着剤を塗布していない面をシリコンまたはその他の適当な方法で処理して剥離面とし、ゲルが塗布されていない面と重なるように巻くか重ねておくことが望ましい。なお剥離シートとしては一般に使用されているポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、剥離紙、セロハン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル等が用いられる。

【0035】本発明によるゲル体を薬物の投与用媒体として用いるには、薬剤を溶液段階もしくはゲル懸濁段階、またはゲルとして熟成させた後、内含させて用いる。好適な方法は、その薬剤の物性並びに投与部位及び放出速度等に関する初期の目的により左右される。特に本発明のゲル体は貼付剤用基剤として使用したときにその効果が著しい。これは成分AのN-ビニルアセトアミドがアルコール親和性を示すことにより、ゲル体中にアルコール類を高濃度に含有せしめることができるためである。例えばプロピレングリコールは防腐作用を有し、グリセリン、1, 3-ブタンジオールはエタノールの皮膚刺激を緩和する作用がある（「今日の皮膚外用剤」, 47（1981）等）。一方、エタノール、イソプロピルアルコールは殺菌、消毒作用があり、被着体表面の殺菌、消毒の効果が期待される。さらに貼付後アルコール類により除去することも可能である。この中で特にエタノール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール、プロピレングリコールはゲル体を経皮吸収治療剤としたとき、ゲル体中の薬効成分の皮膚中での溶解性や皮膚の保湿性を高めることにより、薬効成分の経皮吸収性を高めることが知られている（J. Pharm. Sci., 78: 402（1989）、Pharm. Tech. Japan, 12: 130（1988））。

【0036】また貼付剤の場合、基剤中で薬物が溶解していることが必須であり、さもなければ薬物がゲル中を移動できず皮膚まで到達し得ないということがあった。ところが皮膚から好適に吸収される薬物は親油性のものが多く、現在のパップ剤のように水が主体の基剤では、

基剤中で薬物が溶解せず、薬物の経皮吸収が期待できなかった。一方アルコールは薬物の溶解度を増すコンソルベントとして知られており、例えばジアゼパムは、10%エタノール、40%プロピレングリコールによく溶解し、ジメンヒドリナートは50%プロピレングリコールによく溶解する。すなわちアルコールを高濃度に基剤中に保持させることで薬物の基剤中での溶解性を高め、経皮吸収性を向上させる事ができるのである。

【0037】本発明のゲル体を用いて投与することのできる薬剤は多数あり、例えば、

(1) コルチコステロイド類：例えば、ハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンピロピオネート、フルメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど。

(2) 消炎鎮痛剤：例えばサリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、1-メントール、カンファー、スリンダック、トリメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェン、ピロキシカム、トリアムシノロン、酢酸ヒドロコチゾン、インドメタシン、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、ロキソプロフェン、チアプロフェン、ブラノプロフェン、フェンブフェン、ジクロフェナック、ジクロフェナクナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、イブプロフェン、フェルピナク、ケトロナック、ベルモプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルオシノニド、プロピオン酸クロベタゾールなど。

【0038】(3) 抗真菌剤：例えば、クロトリマゾール、トルナフテート、硝酸エコナゾール、硝酸オモコナゾール、硝酸チオコナゾール、硝酸ケトコナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸イソコナゾール、トルナフテート、硝酸チオコナゾール、硝酸スルコナゾール、ピロールニトリン、ビマフシン、ウンデシレン酸、サリチル酸、シッカニン、ナイスタチン、ノルナフテート、エキサラミド、フェニルヨードウンデシノエーハ、チアントール、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トリコマイシン、バリオチン、ペンタマイシン、アムホテリシンB、グリセオフルビンなど。

(4) 抗ヒスタミン剤：例えば、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、シプロヘプタジン、ジメンヒドリナート、マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど。

【0039】(5) 催眠鎮静剤：例えば、フェノバルビタール、アモバルビタール、アロバルビタール、ペントバルビタール、シクロバルビタール、ヘキソバルビタール、ロアゼパム、ハロペリドールなど。

(6) 精神安定剤：例えば、フルフェナジン、テオリダジン、ジアゼパム、フルニトアゼパム、クロルプロマジ

ン、レボメプロマジン、クロルジアゼボキシドヒドロキシジン、メプロバメートなど。

(7) 抗高血圧剤：例えば、クロニジン、塩酸クリニジン、ビンドロール、プロプラノール、塩酸プロプラノール、プフラノール、インデノロール、ブクモロール、ニフェジピン、レセルピンなど。

【0040】(8) 降圧利尿剤：例えば、ヒドロクロチアジド、ハイドロサイアザイド、ベンドロフルサイアザイド、シクロベンチアザイドなど。

10 (9) 抗生物質：例えば、ペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど。

(10) 麻酔剤：例えば、リドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン、コカイン、オキシプロカイン、テトラカイン、メピバカインなど。

20 【0041】(11) 抗菌性物質：例えば、塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾール、リファンピシン、サイクロセリンなど。

(12) ビタミン剤：例えば、ビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステル、ニコチン酸、葉酸、ビリドキシン、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ピオチン、レチノール、トコフェロール、フィトナジオンなど。

【0042】(13) 抗てんかん剤：例えば、ニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど。

30 (14) 冠血管拡張剤：例えば、ニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビジナイトレート、エリスルトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロバチルナイトレート、ジビリダモール、乳酸プレニラミンなど。

【0043】(15) 鎮咳剤：例えば、デキストロメトルファン、テルブタミン、エフェドリン、塩酸エフェドリン、ノスカピンなど。

(16) 性ホルモン：例えば、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロンなど。

40 (17) 抗うつ剤：例えば、イミプラミン、アミトリプチニン、ドキシセピンなど。

【0044】(18) 狭心症治療剤：例えば、ジエチルアミド、カンフル等の制汗剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど。

(19) 麻薬性鎮痛剤：例えば、塩酸モルヒネ、塩酸エチルモルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸コカイン、塩酸ベチジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、クエン酸フェンタニール、スフェンタニール、塩酸メペリジンなど。

50 【0045】(20) 生薬：オウバク、オイヒ、オン

ジ、ガジュツ、カミツレ、カロニン、カンゾウ、キキョウ、キョウニン、ゴオウ、ゴミシ、サイカチ、サイコ、サイシン、シヤゼンシ、ショウマ、セネガ、ソウジュツ、ソウハクヒ、チョウジ、チンピ、トコン、ナンテンジツ、バイモ、バクモンドウ、ハンゲ、ビヤクジュツ、ヒヨス、ボウホウ、マオウなど。

【0046】(21)その他：5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモプレシン、ジゴキシン、メトクロプラシド、ドンペリド、スコポラミン、臭化水素酸スコポラミンなどのほかに動物用医薬品、睡眠薬、循環器系治療薬、脳代謝賦活薬、殺菌剤、酵素製剤、酵素阻害剤、生体医薬（ポリペプチド）、角化症治療剤、麻薬、抗悪性腫瘍剤、全身麻酔剤、抗不安剤、喘息・鼻アレルギー剤、抗パーキンソン剤、化学療法剤、駆虫剤、抗原虫剤、止血剤、強心剤、興奮剤・覚醒剤、習慣性中毒用剤、漢方剤、放射性医薬品、泌尿生殖器および肛門用剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、頭髮用剤、金属イオン封鎖剤、発汗防止剤、トランキライザー、抗凝血剤、抗リュウマチ、抗痛風剤及び抗凝固薬等を挙げることができるが、これらに限定されることはなく、「日本薬局方」（第13改正）廣川書店（1996）、「医療薬、日本医薬品集（1997年10月版）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）、「一般薬、日本医薬品集（1998-99）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）等の医薬品原料規格書等に記載された医薬品原料が使用できる。これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用して用いる。

【0047】このなかでも特に外用薬剤として用いる場合には、例えば、経口または直腸投与により胃腸障害などの副作用が発現する薬剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤であるサリチル酸誘導体、ピラゾリジンジオン誘導体、インドール酢酸誘導体、アントラニル酸誘導体、フェニル酢酸誘導体または塩基性抗炎症薬等に適用でき、具体的には、ジクロフェナク等が好適に適用される。

【0048】本発明において外用薬剤として用いる化合物の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニア、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、または第1級、第2級もしくは第3級のアルカノールアミンとの塩が好適に用いられる。このうちとくに望ましいのがナトリウム塩、アンモニウム塩及びジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の第1～第3級のアルキルアミン塩があげられる。このなかでもジクロフェナクナトリウムは基剤のpHが高いほど経皮吸収性が高いことが知られており（Therapeutic Research, 11:64

4（1990））、好適に用いられる。

【0049】このように本発明のアルカリ性含水ゲル体は、基剤中での安定性の面からも、その貼付剤用基剤として有用である。ジクロフェナクナトリウムは製剤全質量を基準として、一般には0.1～10質量部、好ましくは0.5～5.0質量部の割合で使用される。

【0050】また、これら薬剤の吸収を促進する補助剤を添加することができ、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、1,3ブタンジオール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール#400、グリセリン、クロタミトン、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、炭酸プロピレン、ヘキシルデカノール、プロパノール、サリチル酸、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジベート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン、1-ゲラニルアザシクロヘプタン-2-オン（GACH）、脂肪酸ジアルキロールアミド、サリチル酸、サリチル酸誘導体、尿素、イオウ等の角質軟化剤；ピロリドンカルボン酸等の保湿剤；プロピレングリコールモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、グリセリンモノステアレート等の界面活性剤；ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル等のエステル類、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール等の高級アルコール類；ステアリン酸、ヘキサノ酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸；メントール、メントン、リモネン、ピネン、ビベリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノロール、カルベオールなどのテルペン系化合物および界面活性剤、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジベート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン等の助剤；またその他必要に応じてメントール、カンフル等の清涼化剤；アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハツカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、スクワレン、スクワラン、ラノリン等の油成分；カルボキシビニルポリマー等のゲル化剤；ジイソプロパノールアミン等の中和剤などを1種類以上配合することができるが、皮膚刺激性等を考慮すると、配合量は薬剤100質量部に対して0.1～5質量部であることが望ましい。

【0051】また本発明のアルカリ性含水ゲル体はアルコールを高濃度に含有できることから、アルコールの殺菌作用を利用し、食品、生花、植物等の鮮度保持剤や創傷治療剤として用いる事ができる。さらに水には溶けないがアルコール水溶液には溶解する香料をゲル内に保持

できるので芳香剤基剤として、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の湿潤剤を含有できるので保湿剤として、エチレングリコール等の凝固点降下剤を含有できるので蓄冷剤や冷却剤として、アルコールや電解質を含んだ溶液を吸液できるので生理用品や手術時に使用する消毒エタノールや血液の吸液剤や創傷治療剤として、汗などに含まれる電解質や湿度の影響を受けないので水性粘着剤として、アルコールが水と任意の割合で混和する性質があり脱水して速やかに蒸発するので脱水乾燥剤として、アルコールがタンパク質を凝固する作用があり、皮膚の特に汗口のタンパク質を凝固して発汗を抑制するのでバック剤や保温剤として、特に沸点の低いアルコールは気化する際に気化熱を奪うので冷却剤やサントラン用品等として用いる事ができるが、用途としてはこの限りではない。

【0052】本発明に用いられているゲル体には、その特性をより多く発現させるため、あるいは加工・成形性及び品質の向上、ゲル体中の薬剤の分散性と安定性の向上などの目的で、ゲルの性能を損なわない程度に目的に応じて選択した物をさらに任意に配合することができる。

【0053】当該添加剤としては、

(22) 湿潤剤：例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビット、1, 3-ブチレングリコール、d 1-ピロリドンカルボン酸、乳酸ナトリウム等。

(23) 収れん剤：例えば、クエン酸、酒石酸、乳酸、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、アラントインクロヒドロキシアリミニウム、アラントインジヒドロキシアリミニウム、アルミニウムフェノールスルホン酸、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸亜鉛、アルミニウムクロロヒドロオキシド等。

【0054】(24) 止痒剤：例えば、カンフル、チモール、メントール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、抗ヒスタミン剤、アミノ安息香酸エチル等。

(25) 角質軟化剥離剤：例えば、イオウ、チオキソロン、硫化セレン、サリチル酸、レゾルシン等。

(26) 誤食防止物質：例えば、唐辛子粉、トウガラシエッセンス等。

(27) 粉体原料：例えば、モンモリロラート、無水ケイ酸、石コウ、カーボンブラック、珪藻土、ベンガラ、炭酸カルシウム、ヒドロタルサイト、タルク、ガラス、カオリン、ベントナイト、金属石鹸、エーロジル、雲母チタン、オキシ塩化ビスマス、魚鱗屑等、亜鉛華、二酸化チタン等。

【0055】(28) 油性原料：例えば、アーモンド油、オリーブ油、硬化油、つばき油、ヒマシ油、モクロウ油、ヤシ油、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウ、流動パラフィン、ワセリン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワレン、ラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチ

ン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、コレステロール、ヘキシルデカノール、ワイトステロール、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、バルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデカノール、ステアリン酸ブチル等。

【0056】(29) 界面活性剤：例えば、ラウリル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルリン酸、N-アシルアミノ酸塩等のアニオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム等のカチオン界面活性剤；塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等の両性界面活性剤；ポリオール脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、親油型モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、N-アシルアミノ酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、脂肪酸アルキロールアミド等の非イオン性界面活性剤等。

【0057】(30) 着色剤：例えば、黄酸化鉄、ベンガラ、黒酸化鉄、群青、カーボンブラック、水酸化クロム、酸化クロム、タール色素、レーキ、赤色2号、赤色3号、赤色10.2号、赤色20.1号、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等。

(31) 香料：例えば、芥子油、オレンジ油、胡椒油、ジャスミン油、杉油、ショウブ油、テルペン油、橙花油、バラ油、ユーカリ油、ライム油、レモン油、和種ハッカ油、ローズマリー油等の植物性香料、ムスク、レイビョウコウ、カイリコウ、リュウゼンコウ等の動物性香料、プロモスチロール、ピネン、リモネン等の炭化水素系香料、ベンジルアルコール、1-メントールなどのアルコール系香料、エチル酢酸、サリチル酸メチル等のエステル類系香料、ベンズアルデヒド、サリチルアルデヒド等のアルデヒド類系香料、カンファー、ムスコン、ムスケトン、1-メントン等のケトン類系香料、サフロール等のエーテル類系香料、チモール等のフェノール類系香料、ラクトン類系香料、フェニル酢酸等の酸系香料、インドール等の窒素化合物系香料等。

【0058】(32)紫外線遮断剤：例えば、ASL-24、Cyasorb UV-9、Uvinul M-40等のベンゾフェノン系；Salol等の安息香酸系；Tinuvin P等のアゾール系；Uvinul N-35等のニトリル系；Ancour UA等の尿素系；Neo Heliopan Give tan F等。

(33)防腐殺菌剤：例えば、安息香酸、サリチル酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、ホウ酸等の酸類およびその塩類；フェノール、クロロクレゾール、クロルキシレノール、イソプロピルメチルフェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、パラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、チモール、ヒノキチオール、チオキソロン等のフェノール類；ヘキサクロロフェン、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル等のハロゲン化ビスフェノール類；トリクロロカルバニリド、ハロカルバン、ウデシレン酸モノエタノールアミド等のアミド化合物類；塩化ベンザルコニウム、臭化アルキルイソキノリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の4級アンモニウム化合物類；ラウリルジ（アミノエチル）グリシン等の両性界面活性剤；2-ピリジンチオール-1-オキシド亜鉛塩、グルコン酸、クロルヘキシジン、チラム、N-トリクロロメチルチオ-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボキシイミド、クロロブタノール等。

【0059】(34)酸化防止剤：例えば、ノルジヒドログアヤレチン酸、グアヤク脂、没食子酸プロピル、ブ*

実施例1

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸ナトリウム（質量比＝9／1）

共重合体 5部

グリセリン 30部

アクリル酸／アクリル酸ナトリウム（モル比＝5／5）共重合体

0.5部

乾燥水酸化アルミゲル 1.0部

水 93.5部

ジイソプロパノールアミン 1.0部

ジクロフェナクナトリウム 1.0部

【0064】(処方)ジイソプロパノールアミンおよびジクロフェナクナトリウムの水溶液中にN-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合樹脂（『ビアック（昭和電工株式会社登録商標）GE-167』：昭和電工株式会社製）と水酸化アルミゲル（『乾燥水酸化アルミニウムゲル』：協和化学工業株式会社製）およびアクリル酸／アクリル酸ナトリウム（『ビスコメート（昭和電工株式会社登録商標）NP-700』：昭和電工

実施例2

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸アンモニウム（質量比＝6／4）

共重合体 5部

*チルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、トコフェロール（ビタミンE）、2, 2'-メチレンビス（4-メチル-6-tert-ブチル）フェノール等。

これらの他、各種安定剤、充填剤、保存剤、可塑剤、軟化剤、劣化防止剤等が挙げられる。これらの添加剤は、得られるゲル体の特性に影響を与えない範囲内において任意に加えることができる。

【0060】本発明のアルカリ性含水ゲル体を作製するには、例えばN-ビニルアセトアミド共重合体を、pH調整剤を含む水もしくは溶媒に分散または溶解させ、その液に架橋剤を加え練合し、必要であればさらに水や添加剤を加え練合し、得られたゾル体を成形した後、必要であれば加温する。

【0061】また本発明のアルカリ性含水ゲル体を作製するにあたり、エポキシ化合物により架橋する場合に、攪拌機中でN-ビニルアセトアミド共重合体と水および／または溶剤を分散溶解させた後、エポキシ化合物を添加・混合したのち、成形し熟成後ゲル体とする。いずれの場合もゲル化は室温で数日内で進行するが、加熱処理する事により時間を短縮することができる。

【0062】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によりなんら限定されるものではない。なお、「部」は質量部を表す。

【0063】

株式会社製）のグリセリン分散液を徐々に添加しつつ練合した。得られたゾルをポリプロピレン製の剥離紙上にナイフコーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、その後ゾル上に不織布を貼着し、アルミラミネート袋にいれヒートシールした後3日間熟成し貼付剤を得た。貼付剤上のゲルを指で触ると少し伸び、強い反発力があった。ゲル体のpHは10.5であった。

【0065】

19

ソルビトールの70%水溶液

精製水

乾燥水酸化アルミニウムゲル

水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物

ジクロフェナクカリウム

【0066】(処方) N-ビニルアセトアミド・アクリル酸アンモニウム共重合樹脂と乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(「クムライト：協和化学工業株式会社製」)、ジクロフェナクカリウムをソルビトール水溶液中に分散させ、そこに水を徐々に添加しつつ練合した。得られたゾルをポリプロピレン製の剥離紙上にナイフコーターで0.5*

実施例3

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸ナトリウム

／n-プロピルビニルエーテル(質量比=99.9/0.1/25)

共重合体 60部

エチレングリコールジグリシジルエーテル

20部

PEG#400

50部

精製水

20部

ポリアクリル酸

30部

アンモニア10%水溶液

5.0部

【0068】(処方) N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム・n-プロピルビニルエーテル共重合樹脂をPEG#400に分散させ、それをエチレングリコールジグリシジルエーテル(「デナコール EX-810」：ナガセ化成工業株式会社製)およびポリアクリル酸、アンモニア水の水溶液に徐々に加えつつ練合した。※

実施例4

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸ナトリウム／アクリル酸

(質量比=8/1/1) 共重合体 0.5部

N-ビニルアセトアミド単独共重合体

10部

精製水

89.5部

乾燥水酸化アルミニウムゲル

5部

硫酸カリウムアルミニウム

5部

水酸化ナトリウム

0.02部

エタノール

88.98部

パラ油

1.0部

【0070】(処方) エタノール、パラ油混合液にN-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム・アクリル酸共重合樹脂、N-ビニルアセトアミド単独共重合体および乾燥水酸化アルミニウムゲルを分散させた。次に水酸化ナトリウムおよび硫酸カリウムアルミニウムの水溶

実施例5

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸ナトリウム(質量比=9/1)

共重合体の10%水溶液 35.1部

精製水

62.9部

乾燥水酸化アルミニウムゲル

2.0部

20

30部

75部

10部

10部

10部

*mmのクリアランスで塗工し、その後ゾル上に不織布を貼着し、アルミラミネート袋にいれヒートシールした後3日間熟成し貼付剤を得た。貼付剤上のゲルを指で触ると少し伸び、強い反発力があった。ゲル体のpHは8.8であった。

【0067】

※得られたゾルを成形し密封したのち50℃下1日熟成したのち容器から取り出しゲル状の患部冷却剤を得た。ゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。ゲル体のpHは7.0であった。

【0069】

液に徐々に加えつつ練合した。得られたゾルを成形し密封したのち室温で7日熟成したのち容器から取り出しゲル状の患部冷却剤を得た。ゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。ゲル体のpHは7.6であった。

【0071】

21

ジイソプロパノールアミン
ジクロフェナクカルシウム
ポリアクリル酸
ポリアクリル酸ナトリウム

【0072】(処方) N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合樹脂の10%水溶液(『ビアック(昭和電工株式会社登録商標) GE-167LM』: 昭和電工株式会社製)に乾燥水酸化アルミニウムゲル、ポリアクリル酸およびポリアクリル酸ナトリウムを混合した。次にジイソプロパノールアミンおよびジクロフェ 10
ナクカルシウムの水溶液を徐々に添加しつつ混合した。*

実施例6

(配合)

N-ビニルアセトアミド/アクリル酸ナトリウム(質量比=6/4)

精製水
ソルビトールポリグリシジルエーテル
ヒノキチオール
イソプロパノール
ポリアクリル酸カリウム

22
1. 0部
1. 0部
1. 72部
2. 78部

*得られたゾルをポリプロピレン製の剥離紙上にナイフコ
ーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、その後ゾ
ル上に不織布を貼着し、アルミラミネート袋にいれヒート
シールした後3日間熟成し貼付剤を得た。貼付剤上の
ゲルを指で触ると少し伸び、強い反発力があった。ゲル
体のpHは8.7であった。

【0073】

共重合体の10%水溶液 50部
49.49部
0.51部
0.5部
50部
5部

【0074】(処方) N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合樹脂の10%水溶液にソルビトールポリグリシジルエーテル(『デナコール EX-614B』: ナガセ化成工業株式会社製)水溶液を混合した。次にこの溶液にヒノキチオール、イソプロパノール溶液にポリアクリル酸カリウム分散物を徐々に添加しつつ※

※つ混合した。得られたゾルを成形し密封したのち室温で
5日熟成したのち容器から取り出しゲル状の鮮度保持剤
を得た。ゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。
ゲル体のpHは7.6であった。

【0075】

比較例1

(配合)

N-ビニルアセトアミド/アクリル酸ナトリウム(質量比=9/1)

グリセリン
水酸化ナトリウム
乾燥水酸化アルミゲル
精製水

共重合体 5部
60部
0.1部
1.0部
93.9部

(処方) 水酸化ナトリウム水溶液中にN-ビニルアセトアミド/アクリル酸ナトリウム共重合体と水酸化アルミゲル(『乾燥水酸化アルミニウムゲル』: 協和化学工業株式会社製)のグリセリン分散液を水酸化ナトリウム水溶液注に徐々に添加しつつ練合しゾル体を得た。ゾルを★

★室温および50℃下で熟成したが、両条件共に7日経過
してもゲル化しておらず、指でゾルを触ると糸を引き、
反発力がなかった。ゾル体のpHは11.3であった。

【0076】

比較例2

(配合)

N-ビニルアセトアミド/アクリル酸ナトリウム
/n-プロピルビニルエーテル(質量比=3/7/10)共重合体

エチレングリコールジグリシジルエーテル
PEG#400
精製水
ポリアクリル酸
アンモニア10%水溶液

30部
20部
20部
50部
30部
5.0部

【0077】(処方) N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム・n-プロピルビニルエーテル共重合樹脂

脂をPEG#400に分散させ、それをエチレングリコールジグリシジルエーテル（『デナコール EX-810』：ナガセ化成工業株式会社製）およびポリアクリル酸、アンモニア水の水溶液に徐々に加えつつ練合し、ゾル体を得た。ゾルを室温および50℃下で熟成したが、*

実施例7

(配合)

N-ビニルアセトアミド／アクリル酸ナトリウム（質量比=9／1）

	共重合体	7部
N-メチル-2-ピロリドン		4部
尿素		10部
グリセリン		20部
プロピレングリコール		4部
エタノール		20部
アクリル酸／アクリル酸ナトリウム（モル比=5／5）共重合体		4.0部
乾燥水酸化アルミゲル		2.0部
精製水		99部
ジイソプロパノールアミン		2.0部
ジクロフェナクナトリウム		2.0部

【0079】（処方）ジイソプロパノールアミン、尿素およびジクロフェナクナトリウムの水溶液中にN-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合樹脂（『ビアック（昭和電工株式会社登録商標）GE-167』：昭和電工株式会社製）、水酸化アルミゲル（『乾燥水酸化アルミニウムゲル』：協和化学工業株式会社製）、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、N-メチル-2-ピロリドンおよびアクリル酸／アクリル酸ナトリウム（『ビスコメート（昭和電工株式※

比較例3

(配合)

ポリアクリル酸ナトリウム	6部
N-メチル-2-ピロリドン	4部
尿素	10部
グリセリン	60部
アクリル酸／アクリル酸ナトリウム（モル比=5／5）共重合体	5.0部
乾燥水酸化アルミゲル	2.0部
精製水	99部
ジイソプロパノールアミン	2.0部
ジクロフェナクナトリウム	2.0部

【0081】（処方）ジイソプロパノールアミン、尿素およびジクロフェナクナトリウムの水溶液中にポリアクリル酸ナトリウム（『ビスコメート（昭和電工株式会社登録商標）H-480SS』：昭和電工株式会社製）、水酸化アルミゲル（『乾燥水酸化アルミニウムゲル』：協和化学工業株式会社製）、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドンおよびアクリル酸／アクリル酸ナトリウム（『ビスコメート（昭和電工株式会社登録商標）NP-700：昭和電工株式会社製』）の分散液を徐々に

*両条件共に7日経過してもゲル化しておらず、指でゾルを触ると糸を引き、反発力がなかった。ゾル体のpHは7.3であった。

【0078】

※会社登録商標）NP-700：昭和電工株式会社（製）の分散液を徐々に添加しつつ練合した。得られたゾルをポリプロピレン製の剥離紙上にナイフコーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、その後ゾル上に不織布を貼着し、アルミラミネート袋にいれヒートシールした後3日間熟成し貼付剤を得た。ゲル体のpHは8.0であった。

【0080】

添加しつつ練合した。得られたゾルをポリプロピレン製の剥離紙上にナイフコーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、その後ゾル上に不織布を貼着し、アルミラミネート袋にいれヒートシールした後3日間熟成し貼付剤を得た。ゲル体のpHは7.6であった。

【0082】（ジクロフェナクナトリウム貼付剤の経皮吸収性評価）実施例7と比較例3の貼付剤を用い、180～220gのWister系ラットの背中を削毛し、投与量が50mg/kgとなるように貼着し、時間経過

に伴うジクロフェナクナトリウムの血中濃度を測定した。結果を表1に示す。

*【0083】

*【表1】

ジクロフェナクナトリウム貼付剤の経皮吸収性

	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ プラズマ)				
	時間 (h r.)				
	0	2	4	6	8
実施例 7	N. D.	1.10	2.05	2.35	1.91
比較例 3	N. D.	0.01	0.05	0.16	0.20

N. D は検出限界以下を示す。

【0084】以上示したように、本発明の貼付剤が好適な薬物の経皮吸収性を示した。

【0085】

【発明の効果】本発明のアルカリ性含水ゲル体は、高い pH を示す含水ゲル体であるため、アルカリ性でないと

溶解しない各種化合物を高濃度にゲル内に保持することができ、かつ熱や光に安定であるので長時間にわたってゲルの堅さを維持することができる。とりわけ医療用貼付剤基剤として有効である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00

4 F 0 7 0

C 0 8 F 226/02

C 0 8 F 226/02

4 J 0 0 2

C 0 8 J 3/075

C E R

C 0 8 J 3/075

C E R

4 J 1 0 0

C 0 8 K 3/20

C 0 8 K 3/20

3/22

3/22

3/26

3/26

5/02

5/02

// A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

U

A 6 1 L 15/00

A 6 1 L 15/00

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA72 AA74 AA75 BB31
CC05 CC18 DD30 DD38 DD50
EE09 EE13 EE47 EE48 FF35
4C081 AA02 AA03 AA09 AA12 CA231
CC01 CC05 DA12 EA05
4C083 AD071 CC07 DD41 FF01
4C099 AA02 CA19 EA05 GA01 HA05
HA09 LA14
4C206 AA01 AA02 CA03 CA23 GA07
KA18 MA02 MA05 MA29 MA52
MA83 NA10 NA11 ZA89 ZB11
ZC71
4F070 AA29 AA35 AC12 AC15 AC16
AC33 AC40 AE08 AE28 AE30
CB01
4J002 BJ001 CD002 CD012 DD066
DD076 DE027 DE076 DE096
DE116 DE146 DE186 DE206
DE236 DE286 DF036 DH026
DJ006 EB088 EE016 EG036
EG046 EL026 EN036 FD142
FD146 GB04 HA00
4J100 AJ02Q AK03Q AK08Q AN02P
BA12P CA04 CA31 EA06
HA53